



# Thrombozytäre Gerinnungsstörungen in der Gynäkologie

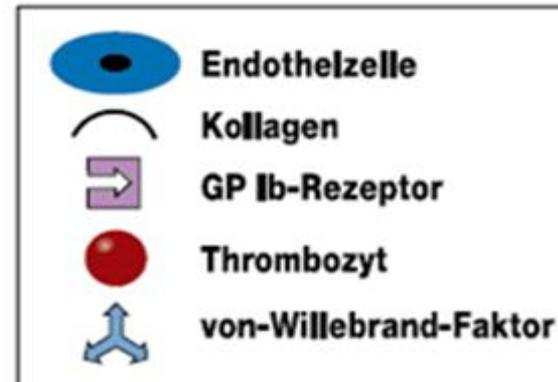
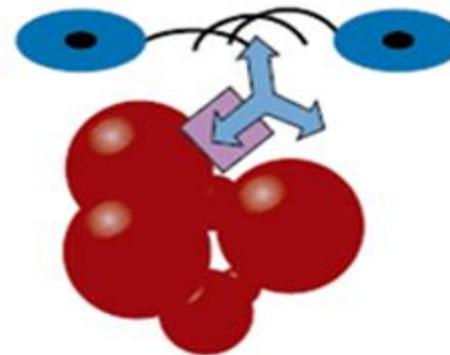
HÄMOSTASEOLOGIE UPDATE 2018  
21. NOVEMBER 2018



## Primäre Hämostase

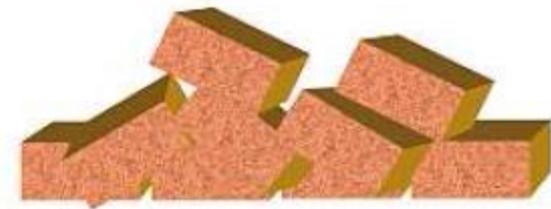
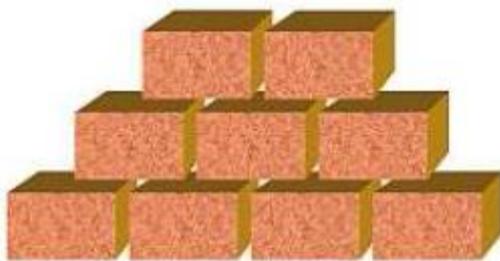
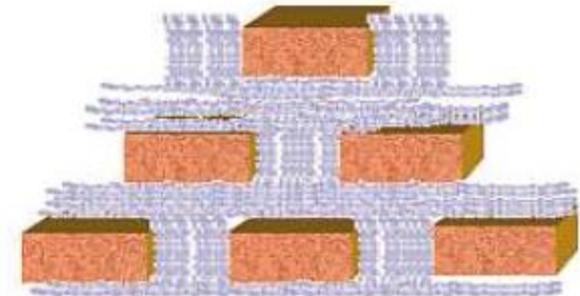
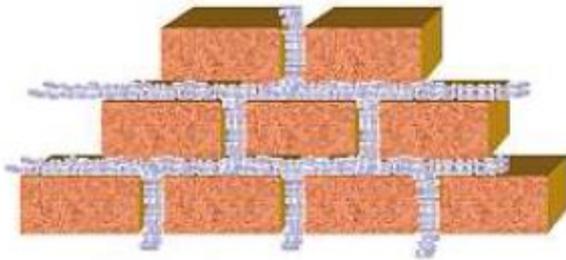
- Vasokonstriktion
- Thrombozytenadhäsion
- Thrombozytenaggregation
- Weißer Thrombus

Primäre Hämostase





## Ziegelstein / Mörtel Prinzip



## Präoperative Routine Gerinnungsdiagnostik

Dzik WH. Curr Hematol Rev Rep 2004;3:324–30

Epidemiologisch betrachtet, betreffen die häufigsten Störungen der Blutgerinnung jedoch die Thrombozytenfunktion bzw. die primäre Hämostasekapazität.



# Präoperative Identifikation von Patienten mit (primären) Hämostasestörungen

Koscielny J. et al. Hämostaseologie 2007

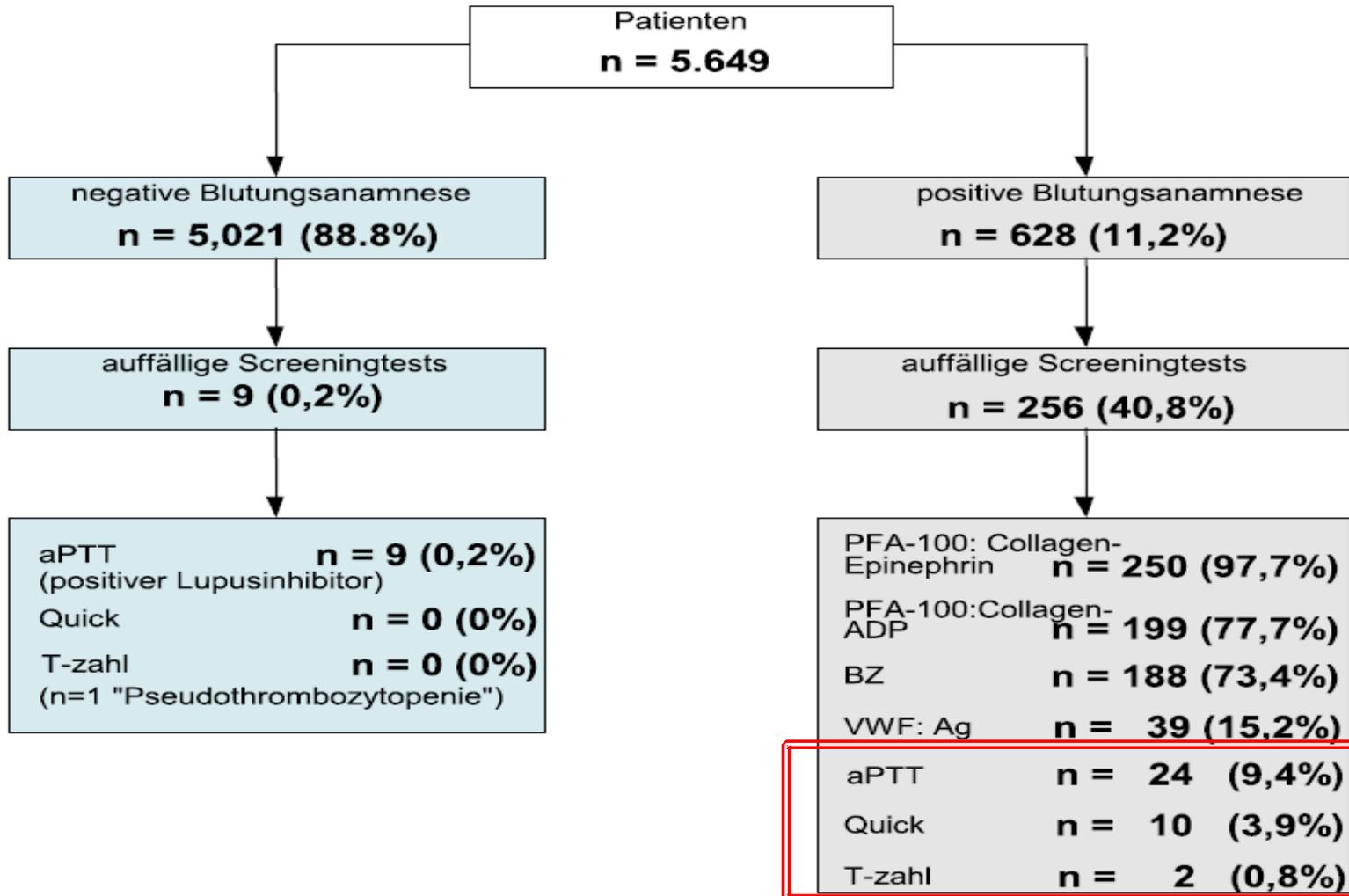
## Standardisierter Blutungsanamnese Bogen

### Validierter Fragebogen zur Ermittlung eines erhöhten Blutungsrisikos ?

1. Haben Sie vermehrt Nasenbluten, auch ohne erkennbaren Grund?
2. Treten oder traten bei Ihnen vermehrt »blaue Flecke« oder kleine, punktförmige Blutungen auf, ohne dass sie sich gestoßen haben?
3. Wie oft treten Blutungen oder »blaue Flecke« auf?
  - 1- bis 2-mal pro Monat.
  - 1- bis 2-mal pro Woche.
  - Mehr als 1- bis 2-mal pro Woche.
4. Haben Sie Zahnfleischbluten?
5. Haben Sie den Eindruck, dass es bei Schnitt- (z. B. Rasieren) oder Schürfwunden länger nachblutet?
6. Traten bei Ihnen längere und verstärkte Nachblutungen nach oder während Operationen (z. B. Mandeloperationen, Blinddarmoperationen, Geburten) auf?
7. Traten bei Ihnen längere und verstärkte Nachblutungen nach/während dem Ziehen von Zähnen auf?
8. Wurden Ihnen bei einer Operation bereits Blutkonserven oder Blutprodukte gegeben? Wenn ja, bitte geben Sie die Art der Operation(en) an.
9. Gab oder gibt es in der Familie Fälle von Blutungsneigungen?
10. Nehmen Sie Schmerz- oder Rheumamittel ein? Wenn ja, bitte Namen des Medikaments eintragen.
11. Nehmen Sie weitere freiverkäufliche Medikamente ein, die Sie nicht vom Arzt verordnet bekommen haben? Wenn ja, bitte Namen der Medikamente eintragen.
12. Nur von Frauen zu beantworten: Haben Sie den Eindruck, dass Ihre Monatsblutungen verlängert (>7 Tage) und/oder verstärkt sind (z. B. häufiger Tampon- oder Bindenwechsel)?

# Präoperative Identifikation von Patienten mit (primären) Hämostasestörungen

Koscielny J. et al. Hämostaseologie 2007



# Präoperative Identifikation von Patienten mit (primären) Hämostasestörungen

Koscielny J. et al. Hämostaseologie 2007

- *Bei Patienten vor elektiven Eingriffen betreffen die weitaus häufigsten Koagulopathien mit Blutungsneigung Störungen der primären Hämostase, die mittels Quick und/oder PTT Bestimmung nicht erfasst werden können.*
- *Mittels standardisiertem Fragebogen zur Blutungsanamnese können Frauen mit relevanten Koagulopathien zuverlässig detektiert und einer weitergehenden Gerinnungsdiagnostik zugeführt werden.*



## Menorrhagie und Gerinnungsdiagnostik

Bleeding Disorders in Premenopausal Women - ASH - 2016

<b>Bleeding Disorder</b>	<b>Prevalence in Women with Menorrhagia</b>
Von Willebrand disease	5-20%
Platelet dysfunction	< 1-47%
Factor XI deficiency	< 1-4.3 %
Hemophilia carriage	< 1-3.5%
Rare factor deficiencies	< 1%

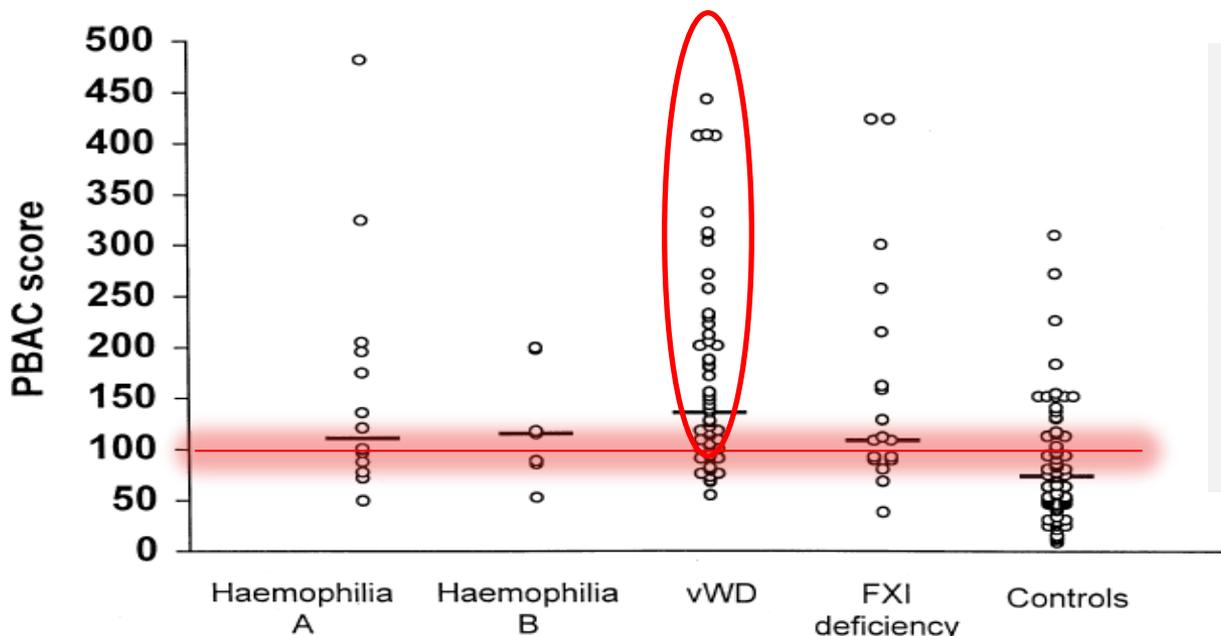




# Beurteilung von Menstruationsblutverlust bei Patienten mit erblichen Blutungsstörungen

Kadir et al. Haemophilia 1999;5:40-8.

Menorrhagie bei 116 Frauen mit hereditären Blutungsstörungen vs. 69 Kontrollen



**Blutungs score > 100**

von Willebrand	→	74 %
Hämomophilie	→	57%
FXI deficiency	→	59%
Kontrollen	→	29%

	Haemophilia Carriers (n = 30)	vWD (n = 66)	FXI Deficiency (n = 20)
Type	Haemophilia A Haemophilia B	Type I Type IIB Type IID Type III	Heterozygous Homozygous
Severity	FVIII > 30 IU dL <sup>-1</sup> FVIII ≤ 30 IU dL <sup>-1</sup>	Mild* Moderate** Severe***	Mild/moderate† Severe‡
	22 8	59 3 1 3	14 6
	19 11	51 12 3	14 6



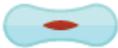


# Development of a screening tool for identifying women with menorrhagia for hemostatic evaluation

Philipp et al. Am J Obstet Gynecol 2008;198:163.e1-163.

## Menstruations- Blutungs Score (MBS) >100 → Menorrhagie

DATE OF START      /      /      SCORE       
 month day year  
 If your total score is more than 100, see a health care professional

Pads	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
										
										
										
Clots/flooding Clots: size										

Tampons	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
										
										
										
Clots/flooding Clots: size										

If your period lasts longer than 10 days, please continue to score using a second chart.

### Scoring system

#### Pads

- 1 point for each lightly stained pad
- 5 points for each moderately soiled pad
- 20 points if the pad is completely saturated with blood

#### Tampons

- 1 point for each lightly stained tampon
- 5 points for each moderately soiled tampon
- 20 points if the tampon is completely saturated with blood

#### Clots

- 1 point for small clots
- 5 points for large clots

Source: Jenny M. HIGHAM, R.M. S. O'BRIEN, R.W. SHAW, Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart, British Journal of Obstetrics and Gynaecology, August 1990, Vol. 97, pp. 734-739





# Development of a screening tool for identifying women with menorrhagia for hemostatic evaluation

Philipp et al. Am J Obstet Gynecol 2008

## Fragebogen zur Blutungs- und Zyklusanamnese

Frage	Ja	nein
Dauert Ihre Periode länger als 7 Tage ?		
Haben Sie während der Periode öfter Schwindelgefühle?		
Beschränkt Ihre Periode Ihre täglichen Abläufe regelmäßig (Beruf, Hausarbeit, Bewegung oder soziale Aktivität) ?		
Wurden Sie wegen Anämie jemals abgeklärt ?		
Wurden in der Familie jemals Blutungsstörung diagnostiziert?		
Blutungsneigung bei Zahnmedizinischen Eingriffen?		
Blutungsneigung bei anderen chirurgischen Eingriffen?		
Blutungsprobleme bei Entbindungen oder nach einer Fehlgeburt ?		



# Development of a screening tool for identifying women with menorrhagia for hemostatic evaluation

Philipp et al. Am J Obstet Gynecol 2008

## Vorhersage

Sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), and negative predictive value (NPV) for screening tool and screening tool combined with PBAC > 100 and PFA-100

	Sensitivity % (95% CI)	Specificity % (95% CI)	PPV % (95% CI)	NPV % (95% CI)
Screening tool <sup>a</sup>				
Bleeding disorder <sup>b</sup>	82 (75-90)	24 (12-37)	71 (63-79)	38 (20-56)
VWD <sup>c</sup>	83 (62-100)	20 (13-27)	9 (3-14)	93 (84-100)
Platelet function defects	84 (76-91)	27 (15-40)	70 (62-78)	45 (27-63)
Screening tool <sup>a</sup> combined with PFA-100				
Bleeding disorder <sup>b</sup>	84 (77-91)	24 (12-37)	71 (63-80)	41 (22-59)
VWD <sup>c</sup>	92 (76-100)	19 (13-26)	9 (4-14)	96 (89-100)
Platelet function defects	85 (78-92)	25 (13-37)	70 (61-78)	44 (26-63)
Screening tool <sup>a</sup> combined with PBAC score > 100				
Bleeding disorder <sup>b</sup>	94 (89-99)	16 (5-26)	71 (64-79)	54 (27-81)
VWD <sup>c</sup>	92 (76-100)	9 (4-14)	8 (4-13)	92 (78-100)
Platelet function defects	94 (89-99)	15 (5-25)	69 (61-77)	54 (27-81)
Screening tool <sup>a</sup> combined with PBAC score > 100 and PFA-100				
Bleeding disorder <sup>b</sup>	95 (91-99)	16 (5-26)	72 (64-79)	58 (30-86)
VWD <sup>c</sup>	92 (76-100)	8 (4-13)	8 (4-13)	92 (76-100)
Platelet function defects	95 (91-99)	15 (5-25)	69 (62-77)	58 (30-86)

# Menorrhagie Behandlungsmöglichkeiten bei erblichen Blutungsstörungen

## Hormonbehandlung

- Östrogenhaltige Antikonzeptiva z.B. Minipille (Östrogen/Gestagen)
  - Erhöhen Gerinnungsfaktoren (II, VII, VIII, X , VWF)
  - Ovulationshemmung
  - Regulation und Verkürzung des Menstruationszyklus
- Lokalwirksame Gestagene
  - Gestagen abgebende IUD



# Menorrhagie Behandlungsmöglichkeiten bei erblichen Blutungsstörungen

---

## Antifibrinolytika (Tranexsamsäure z.B. Cyklokapron)

- z. B. in Verbindung mit DDAVP
  - nach Einsetzen der Regelblutung
  - 3 x täglich 1g maximal 4 Tage.
  - Hypermenorrhoe: 4 x 1 g/d



# Menorrhagie Behandlungsmöglichkeiten bei erblichen Blutungsstörungen

---

## Desmopressin (DDAVP)

- milde Hämophilie A, vWJ-Syndrom Typ I (II)
  - Erhöhen die Konzentrationen der F VIII, V und vWF.  
z.B. Nasenspray
  - DDAVP Test Gerinnungsfaktor Anstieg bei vWJ-Syndrom Typ II
- Nebenwirkungen beachten:
  - erhöhte Flüssigkeitsaufnahme kann zur Hyponatriämie führen.
  - Kopfschmerzen
  - Hypertonus
  - kurzanhaltende faciales Flush.





## Menorrhagie und Gerinnungsdiagnostik

Bleeding Disorders in Premenopausal Women - ASH Education Book - 2006

---

- Bei bis zu 50% der Patientinnen mit Menorrhagien liegt eine Störung der primären Hämostase (Zell vermittelten Gerinnung) vor.
- Bei bis zu jeder 5. betroffenen Frau besteht eine von Willebrand Erkrankung.
- Mittels *Menstruation Blutungs Score* und *standardisiertem Fragebogen* können nahezu alle Frauen mit Koagulopathien identifiziert und einer weiteren Gerinnungsdiagnostik zugeführt werden.

## Schwangerschaft und Hämostase

### ■ Hyperkoagulabilität:

- erhöhte Faktoren Konz.:	II und V	+/-	
	Fibrinogen (I)	++	(100%)
	VII	++++	(1.000 %)
	<b>VIII, X, XII, vWF</b>	++	(100 %)
- erhöhter Thrombinumsatz:	TAT	++	(100 %)
- erhöhter Fibrinogenumsatz:	D-Dimer, FPA	+++	(400 %)

### ■ Verminderte Gerinnungshemmung:

- reduzierte Inhibitoren:	freies Protein S	--	(-50 %)
	erworbene APC Resistenz		40 %

### ■ Hypofibrinolyse (Gerinnungsabbau):

- erhöhte Inhibitoren:	PAI Typ I und II	++	(150 %)
------------------------	------------------	----	---------

### ■ Thrombozytopenie:

- 6-12 % aller Schwangeren:

< 150.000 – 100.000 / $\mu$ L





## von Willebrand Syndrom und Schwangerschaft

### ➤ Prävalenz 1-2 % :

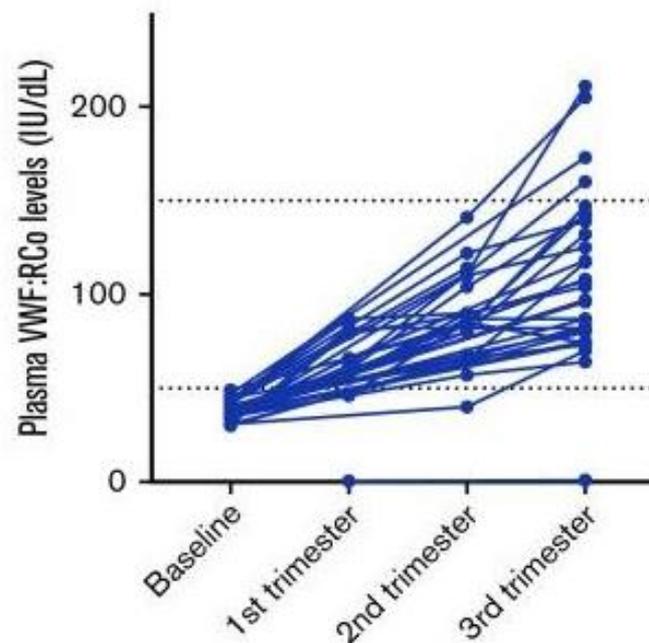
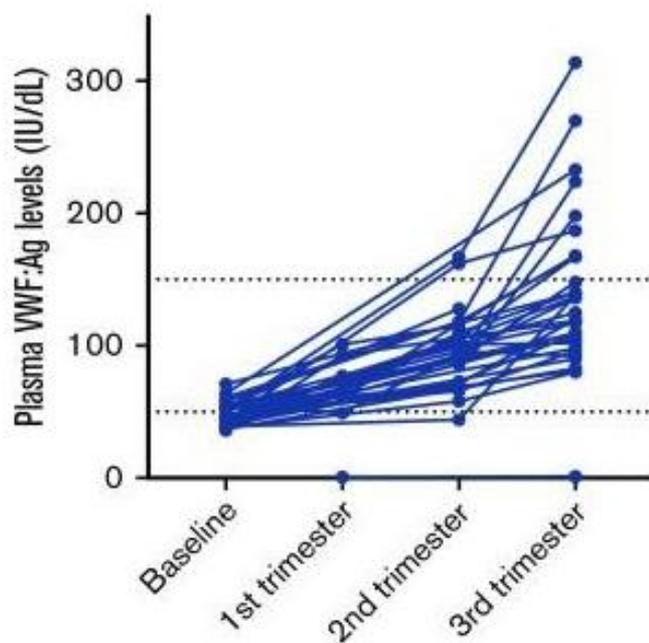
- Typ I: 70-80% → milde Form mit variabel verminderter vWF Konzentrationen.
- Typ IIa: 10-20% → qualitativer Defekt vWF
- Typ IIb: qualitativer Defekt vWF  
erhöhte Plättchenbindung → milde Thrombozytopenie
- Typ III: < 5 % → hohe Blutungsneigung fehlender vWF und F VIII Mangel





# von Willebrand Syndrom und Schwangerschaft

Lavin M et al. Blood adv. 2018





## von Willebrand Syndrom und Schwangerschaft

### Während der Schwangerschaft:

- Typ I: Faktoren Anstieg geringes Blutungsrisiko
- Typ IIb: Thrombozytopenie möglich
- Typ III: Faktoren bleiben unverändert – Substitution erforderlich

### *Blutungsrisiko gering:*

- Typ I → FVIII:C und/oder VWF Ag > 30 U/dL
- Typ II u. III → VWF: RCo bzw. FVIII:C > 50 U/dL

### Peri/postpartal erhöhtes Blutungsrisiko:

- Typ I: Monitoring ggfls. → DDAVP nach Abnabelung für 3–4 Tage.
- Typ II (30%): Substitution erforderlich (Faktor VIII/VWF-Konzentraten mind. 7 Tage)
- Typ III (>80%): Substitution (cave: Allo-Antikörper\*) → Thrombozytenkonzentrate; recombinanter aktivierter FVII

**cave: transplazentare Übergang der Allo-Antikörper möglich**

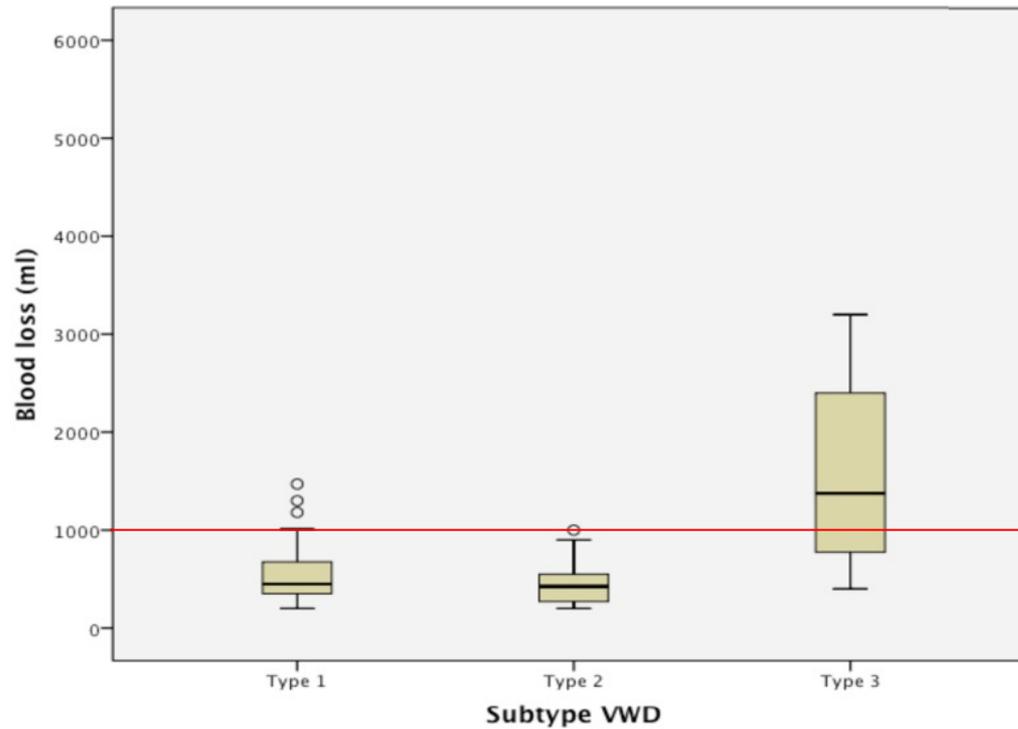




# von Willebrand Syndrom und Schwangerschaft

*Govorov et al; Plos One 2016*

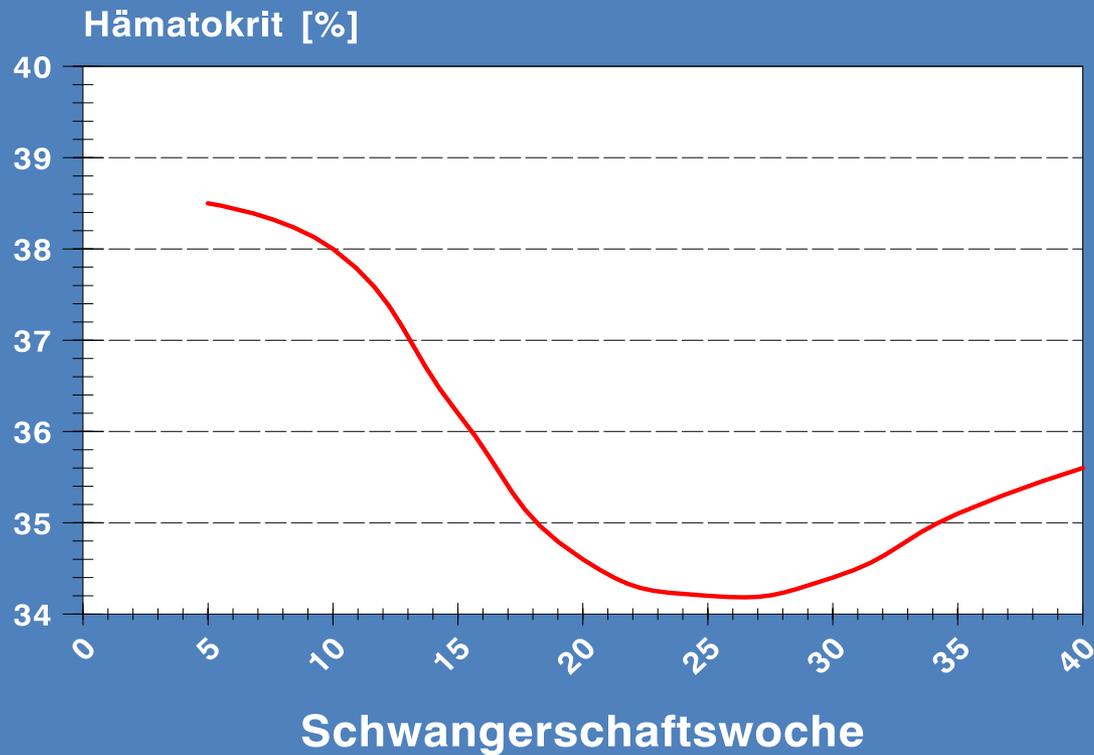
## Peripartale Blutverlust





# Physiologische Hämodilution in der Schwangerschaft

Mittlerer Hämatokrit im Verlauf der Schwangerschaft





## Schwangerschaft und Thrombozyten

**Zahl und Überlebenszeit:**

i.A. unverändert

**Thrombozytenfunktion:**



Plättchenaktivierung

Thromboxan A<sub>2</sub>

PF-IV

β<sub>2</sub>-Thromboglobulin (+++)

III Trimenon gesteigerte

Thrombozytenaggregation

**milde Thrombozytopenie:**

(<150.000/μL)

5-8 % (75 % aller Thrombozytopenien)

aber ohne Blutungsneigung





## Thrombozytopenie





## Thrombozytopenie in der Schwangerschaft

- ➔ 80.000 /  $\mu$ l ➔ keine Blutungsneigung
- ➔ < 50.000 /  $\mu$ l ➔ geringe Blutungsneigung
- ➔ < 10.000 /  $\mu$ l ➔ signifikante Blutungsneigung
  - ➔ Petechien, Ekchymosen, Epistaxis, Purpura
- ➔ < 5.000 /  $\mu$ l ➔ signifikante Spontanblutung (Stuhl)

### Voraussetzung :

- normale plasmatische Hyperkoagulabilität
- normale Thrombozytenfunktion (keine Thrombozytopathie)
  - verminderte Expression von Glykoproteinen
  - z. B. M. Glanzmann Verminderung ➔ GP IIb/IIIa





## Ursachen und Inzidenz der Thrombozytopenie in der Schwangerschaft

### Schwangerschaftsassozierte Ursachen:

#### ■ Gestations Thrombozytopenie

- \* 5 – 8 % aller Schwangere
- \* isolierte Thrombozytopenie
- \* 70 – 80 % → Werte zwischen 130 - 150 G/L
- \* <10 % → < 100 G/L

#### ■ systemische Erkrankungen mit Thrombozytopenie

- |                         |           |
|-------------------------|-----------|
| - schwere Präeklampsie: | 15 - 20 % |
| - HELLP - Syndrom       | < 1%      |
| - akute SS - Fettleber  | < 1%      |





## Ursachen und Inzidenz der Thrombozytopenie in der Schwangerschaft

### Nicht Schwangerschaftsassozierte Ursachen:

#### ■ angeboren

- von Willebrand-Syndrom < 1 %
- hereditäre Thrombozytopenie  
(Punktmutation MYH9-Gen) < 1 %

#### ■ erworben (nicht immunologisch)

- Infektionen (HIV, HCV, EBV)
- Knochenmarkserkrankungen  
(akute Leukämien, PNH) < 1 %
- Folat-, Vitamin B12 Mangel < 1%
- Hypersplenismus < 1 %





## Ursachen und Inzidenz der Thrombozytopenie in der Schwangerschaft

### Nicht Schwangerschaftsassozierte Ursachen:

#### ■ erworben (immunologisch)

- ITP 1 - 4 %
- SLE < 1 %
- APA < 1 %
- TTP, HUS < 0,01%
- Medikamentös induziert < 1 %

- Standardheparin (*HIT*)
- TZ-Inhibitoren  
(*Clopidogrel, Ticlopidin*)
- Analgetika  
(*Diclofenac, Naproxen, Ibuprofen*)
- Antibiotika  
(z.B. *Gentamycin, Rifampicin, Sulfonamide*)
- Antikonvulsiva  
(*Carbamazepin, Phenytoin, Valproat, Diazepam*)
- H<sub>2</sub>-Blocker  
(*Ranitidin, Cimetidin*)
- Diuretika  
(*Chlorothiazid*)
- Immunsuppressiva/Zytostatika
- Virustatika  
(*Valaciclovir*)





## Immun Thrombozytopenie (ITP) und Schwangerschaft

---

- Prävalenz: ~ 1 - 4:1.000 SS → ~ 1.570 / 785.000 Geburten 2017
- Ein Drittel der ITP werden (erst) in der in der SS diagnostiziert
- Zwei Drittel wegen Blutungsereignisse sind vor der SS bekannt.



## Diagnose der (ITP) in der Schwangerschaft

Matzdorf et al. [www.dgho-onkopedia/Leitlinie/Immunthrombozytopenie-itp](http://www.dgho-onkopedia/Leitlinie/Immunthrombozytopenie-itp) 2013

- Differenzierung Gestations TP und ITP als Ausschlussdiagnose.
- Kein Routine Test verfügbar.
- Ak-Bestimmung unsicher - je nach Test bei beiden Entitäten und auch bei normal Thrombozyten Zahlen nachweisbar.
- Negativer Test schließt ITP nicht aus (bis zu 40 % neg.).
- Nachweis gebundener GP-AK → *Spezifität: ~ 80%; Sensitivität: ~ 60%.*

**Klinische Diagnose → *diagnosis per exclusionem***

(bekannte Thrombozytopenie,  $< 50.000 /\mu\text{L}$  mit Thrombozytopenie im I Trim u. Progression im II und III Trim)



# Diagnose der (ITP) in der Schwangerschaft

*Bergmann F und Rath W. DÄ 2015;112:795-802*

## Differenzialdiagnose Gestationsthrombozytopenie versus Autoimmunthrombozytopenie

Kriterien	Gestationsthrombozytopenie	Autoimmunthrombozytopenie
Anteil an Thrombozytopenien in der SS	ca. 75 %	ca. 3 %
Manifestation in der SS (mehrheitlich)	spätes II./III. Trimenon	I./frühes II. Trimenon
Verlauf in der Schwangerschaft	asymptomatisch	erhöhtes Spontanblutungsrisiko bei Thrombozytenzahl < 20 G/L
Anamnese	keine Hinweise	vor der SS bekannte Blutungsdiathese (z. B. Petechien)
Thrombozytenzahl hinweisend auf Diagnose	≥ 100 G/L	< 100 G/L
fetale Thrombozytopenie	keine	möglich* <sup>1</sup>
Thrombozytenverlauf nach der Geburt	Normalisierung innerhalb von 2 Wochen	Anstieg der Thrombozyten möglich
Therapie	keine	initial: Predniso(lo)n 20–30 mg/Tag* <sup>2</sup>



## *Morbus Moschcowitz*

# Thrombotisch Thrombozytopenische Purpura (TTP)

### Mechanismus

ADAMTS-13-Protein:

(A disintegrin and metalloprotease with thrombospondin-1-like domains)

→ Metallprotease spaltet von-Willebrand-Faktor (vWF).

- ◆ spaltet vWF-Multimer in kleinere Abschnitte
- ◆ Verhindert Akkumulation großer Multimere (UL-vWF).
- ◆ ADAMTS-13 Aktivität ▼ → UL-vWF-Spiegeln im Blutplasma ▲  
→ spontane Thrombozyten Aktivierung ▲





## *Morbus Moschcowitz*

### Thrombotisch Thrombozytopenische Purpura (TTP)

---

- 10-25% aller Fälle treten in der Schwangerschaft auf
- 9/10 prä partal → 60% vor der 24.SSW
- Letalität: 18 – 44% unbehandelt → 80%
- Totgeburtenrate: → 30-80%

Therapie → Plasmaaustauschtherapie (Heilungsrate: 80-90%)

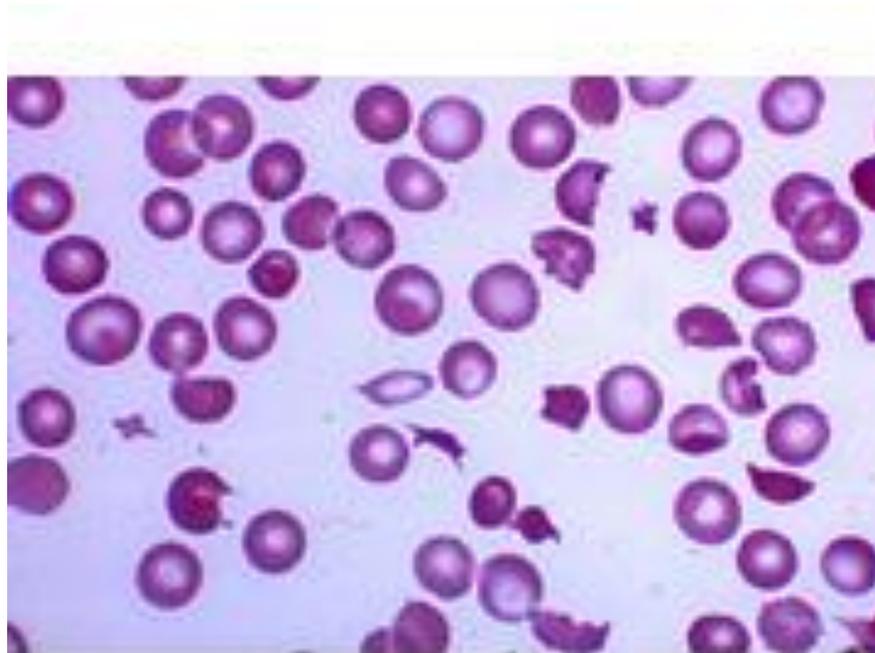




## *Morbus Moschcowitz*

# Thrombotisch Thrombozytopenische Purpura (TTP)

Thrombotische Mikroangiopathie → Erythrozytenschädigung → Fragmentozyten





## *Gasser Syndrom*

### **Hämolytisch – Urämisches - Syndrom (HUS)**

---

mikroangiopathisch-hämolytische Anämie, Thrombozytopenie und akutes Nierenversagen

Klassische Manifestation → postpartal (bis zu 10 Wochen pp)

Gerinnungsaktivierung im Gegensatz zu Prä-eklampsie / HELLP gering

trotz Plasmapherese maternale Mortalität 10-30%



## Koagulopathie bei der Präeklampsie

- Globale Koagulationsparameter sind häufig normal
- Thrombozytopenie ist das herausragende Ereignis und korreliert mit den Parametern der Gerinnungsaktivierung
- - ~ gesteigerte Thrombozytenaggregation
  - ~ erhöhte  $\beta_2$  Thrombolobulin Konz.
  - ~ erhöhte PF IV Konz.
  - ~ Anstieg des vWF
  - ~ Verbrauch F VIII (FVIII:C)
- Klinisch manifeste Blutungen sind bei Thrombozytenzahlen  $> 50.000/\mu\text{l}$  selten



## Koagulopathie HELLP Syndrom

Hemolysis , Elevated Liver enzymes, Low Platelet

- Verbrauchskoagulopathie steht im Vordergrund → Hämorrhagische Diathese
- Occulte intravasale Hämolyse (Haptoglobin erniedrigt)
- Globale Gerinnungstest lange Zeit unauffällig
- Frühzeitige Thrombozytopenie



## Differentialdiagnose

# HELLP-Syndrom – TTP - HUS

	HELLP-Syndrom	TTP (angeboren/erworben)	aHUS
<b>Prävalenz</b>	- 0,1-0,8% aller SS	- 1: 25.000 SS	- 2/1 Mio. Bevölkerung - (0,1/1 Mio.) SS
<b>Manifestation</b>	- Median 34 SSW - 10-25 % pp (72 Std.)	- 30 SSW - pp 90%	- meist pp > 80 %
<b>Leitsymptome</b>	- rechtsseitige Oberbauchschmerzen/ Epigastrium - Hypertonie/Proteinurie → 80-85%	- unspezifische Symptome: z.B. Schwäche, Kopfschmerzen - Neurolog. Symptome - Fieber, Nierenfunktions Störung	- Oligurie, Anurie - Hämaturie, Proteinurie, - Hypertonie - Neurol. Symptome: z.B. Krämpfe
<b>Labor</b>	<b>H:</b> Haptoglobin ↓ Fragmentozyten ↑ <b>EL:</b> Transaminasen ↑, LDH ↑ <b>LP:</b> TZ < 100 G/l =mütterl. Morbidity ▲	- Fragmentozyten ↑ - Kreatinin ↑ - <b>ADAMTS-13-Aktivität &lt; 5%</b>	- TZ > 30 G/l - Kreatinin > 1,7-2,3 mg/dl - <b>ADAMTS-13-Aktivität ≥5%</b>
<b>Therapie</b>	- Entbindung	Plasmaaustausch	Eculizumab
<b>Rezidivrate (Folge-SS)</b>	- 7-14%	bis 50%	14 % außerhalb der Schwangerschaft



# Heparin induzierte Thrombozytopenie

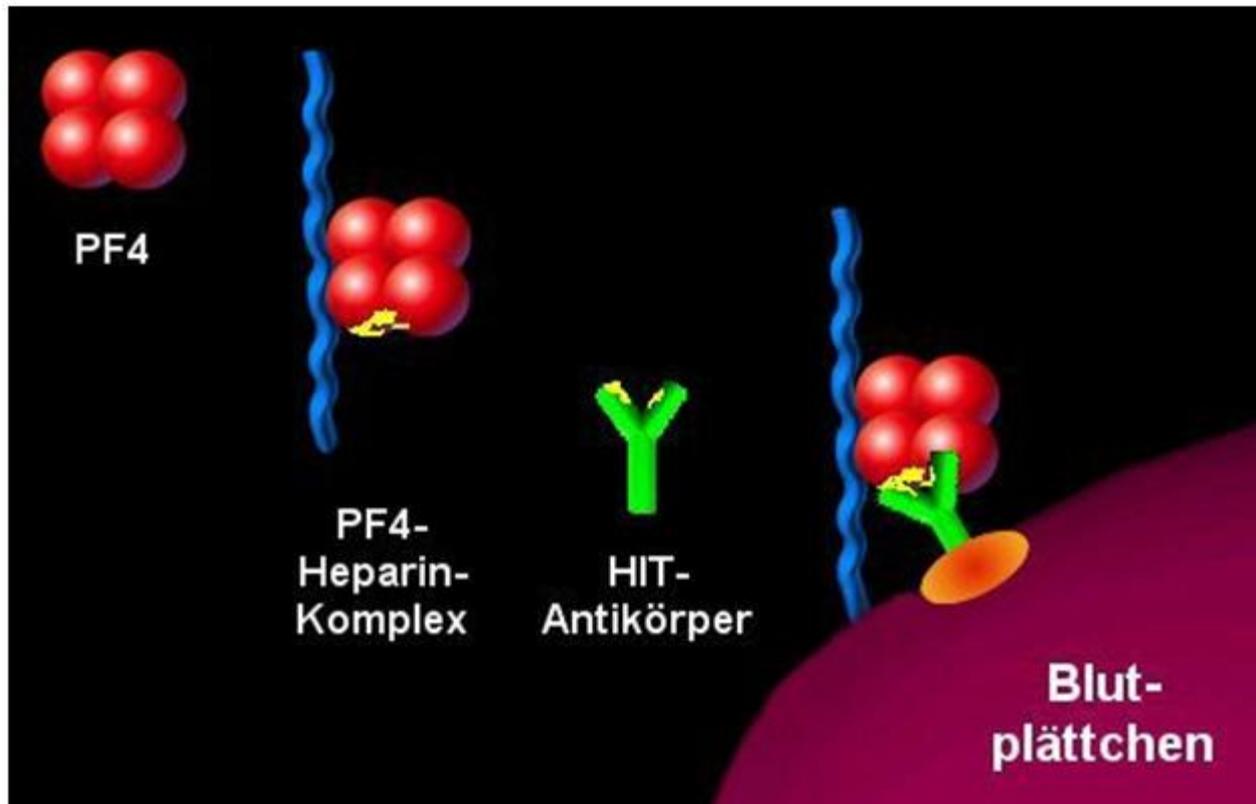
## HIT 1 und 2 in der Schwangerschaft

### HIT 1:

- Heparin Thrombozytenmembran Bindung
  - Thrombozytenaggregation
  - 10 % hoch dosierter Heparinbehandlungen
  - temporärer Abfall der Thrombozyten (max. 30 %;  $>100.000 \mu/l$ )
- spontane Normalisierung innerhalb von 3 bis 4 Tagen

# Heparin induzierte Thrombozytopenie HIT 1 und 2 in der Schwangerschaft

HIT II:



## Heparin induzierte Thrombozytopenie HIT 1 und 2 in der Schwangerschaft

- NMH: bis dato kein einziger gesicherter Fall publiziert
- UFH: 1-3%

**hohes Risiko**

**geringes Risiko**

Chirurgisch

orthopädisch

kardiologische

internistische

geburtshilfliche Patientinnen



## Essentielle Thrombozytose und Schwangerschaft

- **Diagnose n. WHO**

Diagnose ET erfordert das Vorhandensein aller 5 Kriterien

1. Thrombozyten kontinuierlich  $> 450.000 /\mu\text{L}$
2. Ausschluss reaktive Thrombozytose (CRP, Ferritin)
3. Mutationsanalyse *JAK2*<sup>V617F</sup>-, *CALR*- oder *MPL*-Mutation positiv → CMP Erkrankung bewiesen
4. Ansonsten Ausschluss anderer myeloischen Neoplasien
5. Knochenmarkbiopsie → Differenzialdiagnose
  - Proliferation hauptsächlich Megakaryozytenlinie
  - erhöhte Zahl vergrößerter reifer Megakaryozyten
  - keine Faserbildung, keine wolkenartigen Megakaryozytenkerne.





## Essentielle Thrombozytose und Schwangerschaft

- Mikrozirkulationsstörungen im Bereich:
  - Finger und Zehen → Erythromelalgie (schmerzhafte Rötung mit Brennen und Schwellung)
  - Gehirns → Seh- oder Sprachstörungen, Schwindel, Migräne
- Thrombosen (häufigste und gefürchtete Komplikation):
  - arterielle Thrombosen → Koronararterien, hirnversorgenden Arterien
  - venöse Thrombosen → große Oberbauchgefäßen Pfortader-, Leber-, Milz-Mesenterialvenen  
Venen der unteren Extremitäten mit konsekutiver Lungenembolie
- Hämorrhagische Komplikationen.

## Essentielle Thrombozytose und Schwangerschaft

Passamonti et al. Blood. 2007; Rumi et al Haematologica 2015

**Schwangerschaftskomplikationen bei 58 Frauen mit essentieller Thrombozytose sowie 59 JAK2+ Frauen während jeweils 96 Schwangerschaften.**

	ET SS 96 SS	ET JAK2+ 96 SS	CALR+ (N=30)	MPL + (n=6)	Triple neg. (n=20)
Lebendgeburten	61 (64 %)	52 (54 %)	19 (63 %)	2 (33 %)	13 (65 %)
SS Komplikationen	47 (49 %)	(52 %)			
Fehlgeburten	31 (32 %)	30 (31 %)	7 (23 %)	2 (33 %)	4 (20 %)
1. Trimester	27 (28 %)	24 (25 %)	7 (23 %)	2 (33 %)	4 (20 %)
2. Trimester	4 (4 %)	6 (6 %)	0	0	0
3. Trimester (IUFT)	3 (3 %)	3 (3 %)	0	0	0
IUGR	4 (4 %)	7 (7 %)	1 (3 %)	2 (33 %)	3 (15 %)
Mütterliche Komplikationen	9 (9 %)	10/89 (11 %)	2/30 (7 %)	2/6 (33 %)	4/19 (21 %)
Prä-Eklampsie	5	NA	NA	NA	NA
SIH	4	NA	NA	NA	NA

Outcome mit (Jak2, CALR, MPL) und ohne nachweisbare Mutationen = Triple neg.

IUGR: intrauterine Wachstumsretardierung; SIH: Schwangerschaft induzierte Hypertonie



## Essentielle Thrombozytose und Schwangerschaft

---

- Lebendgeburtenrate → zwischen 50 und 60 %
- Fehlgeburtenrisiko → 30 %
- IUFT → 3 %
- JAK2 Mutationsträger → ~50 % Lebendgeburten; > 50 % SS-Komplikationsrate einschließlich Prä-Eklampsie.
  
- Thromboserate in der Schwangerschaft erhöht; Inzidenz nicht bekannt.



# Therapieoptionen in der Schwangerschaft bei Patientinnen mit essentieller Thrombozytose

Tefferi et al. 2018 Blood Cancer Journal; Petrides et al. Onkopedia Leitlinien. 2014  
 Kreher et al. Ann Hematol. 2014.

Antikoagulants	Schwangerschaft	Wochenbett
Low risk	75-100 mg Aspirin/d	NMH mind. 6 Wochen p.p. EG 2C
High risk anamnestisch: - Thrombembolie - APA-S - Thromboserisiko hoch - andere Thrombophilien	75-100 mg Aspirin/d + NMH prophylaktische Dosierung oder  ASS bis ~36.SSW Umstellen auf NMH	NMH mind. 6 Wochen p.p. EG 2C
High risk anamnestisch - schwere Hämorrhagie - Thrombozytenzahl >1.500.000 / $\mu$ l)	Kontraindikation ASS  IFN- $\alpha$ (pegyliertes IFN- $\alpha$ )* Plättchen Apherese	

\* cave 1. Trimester teratogenes Potential nicht auszuschließen

